

Dados do Trabalhos de Conclusão

Instituição de Ensino Superior:	UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
Programa:	DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS (23001011047P1)
Título:	Diversidade estrutural em naftoquinonas semi-sintéticas visando a síntese de novas moléculas bioativas com atividade citotóxica e leishmanicida
Autor:	CIBELLE CABRAL DAVID
Tipo de Trabalho de Conclusão:	TESE
Data Defesa:	24/04/2015
Resumo:	<p>O objetivo deste trabalho é sintetizar compostos com núcleo naftoquinonoídico e submetê-los a avaliações leishmanicida e citotóxica. A síntese de compostos 3-alkenil-2-hidroxi-1,4- naftoquinonas, obtidos via condensação de Knoevenagel modificada, verificou o aumento do ácido acético e β-alanina como catalisadores, forneceu ótimos rendimentos, especialmente com aldeídos de cadeia ramificada ou conjugados. Já o estudo da reação entre naftoquinonas e aminas primárias alifáticas forneceu compostos com fenoxazina, ao contrário de estudos anteriores que indicaram como fenazinas. O tratamento reacional apenas por lavagem com água em abundância forneceu sais de derivados fenoxazínicos de naftoquinonas enquanto a neutralização com ácido acético promoveu a retirada de amina, fornecendo as fenoxazinas naftoquinonoídicas. Quanto ao estudo da reatividade de derivados 2-metoxi-1,4- naftoquinonas e aminas secundárias, apenas os derivados N,N'-dialquilamino de nor-lapachol e lausona foram isolados. Talvez, a cadeia prenilica do 2-metoxi-lapachol tenha promovido impedimento estérico sobre a substituição nucleofílica. No que diz respeito à síntese de derivados azepínicos via ciclização do derivado N-allylamino-1,4-naftoquinona, os melhores resultados foram obtidos em excesso de allylamina e na ausência de solvente. Já a redução catalítica de naftoquinonas com Pd/C em alta pressão forneceu os derivados em geral com bons rendimentos. O screening da citotoxicidade in vitro em linhagens de células cancerígenas humanas foi realizado [(HEp-2), (MCF-7) e (NCI H292)], e os compostos alkenil-1,4-naftoquinonas, na concentração de 25 μg/mL, mostraram alta citotoxicidade, destacando-se a 2-hidroxi-3-(2-etilbut-1-en-1-il)-[1,4]naftoquinona, com inibição entre 77,9– 94,1 %. Já em linhagens (OVCAR-8), (SF-295), (HL-60), (HCT-116) e (L929), as naftoquinonas reduzidas mostraram alta citotoxicidade (CI50<5 μg/mL), embora inferior às respectivas naftoquinonas aromáticas. No que diz respeito à atividade leishmanicida, os sais fenoxazínicos do lapachol apresentaram importante atividade leishmanicida in vitro contra a forma promastigota de <i>L. chagasi</i>, sendo o composto 6,8-bis-(3-metil-but-2-enil)-9-oxo-9Hdibenzo[a,j]fenoxazin-5-olatebutil-amônio o mais citotóxico. Já para os derivados N,N'- dialquilamino-1,4-naftoquinonas não houve citotoxicidade sobre macrófagos peritoneais para a maioria dos compostos e, para a forma promastigotas de <i>L. chagasi</i>, alguns compostos apresentaram efeito máximo entre 72,7–89,7 % com CI50 entre 44,5 – 55,0 μM. Além disso, a maioria dos derivados foi ativa para a forma amastigota de <i>L. chagasi</i>.</p>
Palavras-Chave:	lapachol;naftoquinona;nor-lapachol;fenoxazina;quinona
Abstract:	<p>The aim of this work is to obtain naphthoquinone compounds and submit then to biological test such as antileishmania and cytotoxic against cancer cell lines. 3-Alkenyl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinone compounds were obtained through modified Knoevenagel condensation and the increasing of the amounts of acetic acid and β-alanine catalysts improved the observed yields, especially with conjugated or branched-chain aldehydes. Already the condensation between naphthoquinones and aliphatic primary amines provided new phenoxazine compounds. The previous reaction treatment just by washing the reaction products with water provided phenoxazinic ammonium salts, while the neutralization with acetic acid conducted to the complete removal of amine, providing the naphthoquinone phenoxazine free acid, contrary to previous studies that indicated as phenazines. Concerning the reactivity of 2-methoxy-1,4-naphthoquinones with secondary amines was found that only N,N'-dialkylamino of nor-lapachol and lawsone derivatives could be isolated. Perhaps the prenylic side chain of 2-methoxy-lapachol increases the steric hindrance to nucleophilic substitution. In respect to the synthesis of azepinic derivatives via cyclization of the N-allylamino-1,4-naphthoquinone, the best results have been obtained in excess allylamine and in the absence of solvent. The catalytic reduction of naphthoquinones with palladium on charcoal catalysis under high pressure yielded the reduced derivatives in satisfactory to good yields. The in vitro screening for cytotoxicity in human cancer cell lines was performed with (Hep-2), (MCF-7) and (NCI H292) lines, and the alkenyl-1,4-naphthoquinones compounds at a concentration of 25 μg / mL, showed high cytotoxicity, with 2-hydroxy-3-(2-ethylbut-1-en-1-yl)-[1,4]naphthoquinone showing values ranging 77.9 to 94.1 %. While in (OVCAR-8), (SF-295) (HL-60) (HCT-116) and (L929) lines the reduced naphthoquinones showed high cytotoxicity (IC50 <5 μg /ml), although lower than their parent naphthoquinones. In respect to the leishmanicidal activity, phenoxazinic lapachol salts exhibited significant leishmanicidal activity in vitro against <i>L. chagasi</i> promastigote form, with the compound 6,8-bis-(3-methyl-but-2-enyl)-9-oxo-9Hdibenzo[a,j]phenoxazin-5-olatebutyl-ammonium as cytotoxic. For the N, N'-dialkylamino-1,4-naphthoquinones derivatives, most of them were not cytotoxic on peritoneal macrophages and to <i>L. chagasi</i> promastigote form showed maximal effect of 72.7 to 89.7 % and IC50 44.5 to 55.0 μM. Furthermore, most of the derivatives were active for <i>L. chagasi</i> amastigote form.</p>
Keyword:	lapachol;naphthoquinone;nor-lapachol;phenoxazine;quinone
Volume:	
Páginas:	208
Idioma:	PORTUGUES
Biblioteca Depositária:	UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
Autorização de divulgação:	O trabalho não possui divulgação autorizada